PHARMAKOKINETIK VON ^{3}H-BAMETHAN BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Bernd Steinkamp

aus Wiesbaden

Bonn 1979

PHARMAKOKINETIK VON

^{3}H-BAMETHAN

BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität

zu Bonn

vorgelegt von

BERND STEINKAMP

aus Wiesbaden

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. J. H. Hengstmann

2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. A. Kalbhen

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn - Venusberg
Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Eigendruck

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Experimenteller Teil

2.1. Wirkstoff und Formulierungen

2.2. Probanden und Untersuchungszeitraum

2.3. Verabreichung des Wirkstoffes und Probennahme

2.4. Analytik

2.4.1. Radioaktivitätsbestimmung in Serum und Urin

2.4.2. Bestimmung von freiem Bamethan in Serum und Urin

2.4.3. Bestimmung von konjugiertem Bamethan im Urin

2.4.4. Identifizierung des extrahierten Bamethan

2.5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

3. Ergebnisse

3.1. Serumspiegel

3.2. Renale Ausscheidung

3.3. Enterale Resorptionsquote und Bioverfügbarkeit

3.4. Metabolismus

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Abbildungen und Tabellen

7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

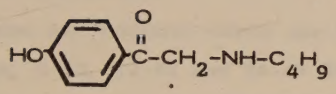
Das Sympathomimetikum d,l-1-(4-Hydroxy-Phenyl)-1-hydroxy-2-n-butylamino-äthan (Generic Name: Bamethan)[1] wird seit über 25 Jahren in der Behandlung von Durchblutungsstörungen angewandt.
Erste eingehende pharmakologische Untersuchungen am Tier stammen von UNNA (1950) und FÖRSTER et al. (1950).
Klinische Untersuchungen über die Wirksamkeit bei zahlreichen Formen arterieller Durchblutungsstörungen haben sich in fast 500 Publikationen niedergeschlagen. Bisher liegen jedoch nur zwei Arbeiten vor, die sich mit Teilaspekten der Pharmakokinetik dieser Substanz befassen.
HAJÓS und SZPORNY (1968) berichteten über Blutspiegel und Verteilung bei der Katze nach intravenöser und oraler Gabe hoher, beim Menschen nicht angewandter Dosen von 50 mg/kg Bamethan.
DANNEBERG, HAHN und HAASE (1969) verglichen die renale Ausscheidung von Bamethan nach oraler Gabe von handelsüblichen Bamethan-Tabletten mit 25 mg und einer Bamethan-Depotform mit 100 mg Wirkstoff beim Menschen, allerdings unter Verwendung einer unspezifischen Methode zur Bestimmung des Wirkstoffes im Urin.
STEINBACH (1965) bezweifelte, daß Bamethan nach oraler Gabe in ausreichendem Maße resorbiert wird.
Untersuchungen über den Metabolismus von Bamethan beim Menschen lagen bisher noch nicht vor.
Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, beim Menschen mit Hilfe tritiummarkierten Bamethans den Metabolismus dieser Substanz aufzuklären und durch Bestimmung von Serumspiegeln und renaler Ausscheidung nach intravenöser und oraler Applikation Werte für enterale Resorption und Bioverfügbarkeit zu erhalten und ein pharmakokinetisches Modell zu entwickeln.

)[1] Im Handel als Sulfat unter dem Namen Vasculat[R], Fa. C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim

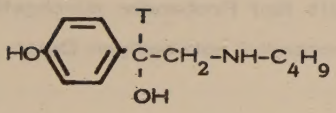
2. Experimenteller Teil

2.1. Wirkstoff und Formulierungen

Tritiummarkiertes Bamethan (II) wurde durch Reduktion des entsprechenden Ketons (I) mit $NaBH_4(T)$ hergestellt:

(I) 

$\xrightarrow{NaBH_4(T)}$

(II) 

Für die intravenöse Applikation wurde der radioaktive Wirkstoff mit inaktivem Wirkstoff auf eine spezifische Aktivität von 1oo µCi/mg Bamethan gebracht, in isotonischer Kochsalzlösung gelöst und ampulliert. 1 Ampulle enthielt 2 mg Bamethan ≙ 2oo µCi in 5 ml isotonischer Kochsalzlösung.

Für die orale Applikation zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit wurden dieselben Ampullen verwendet. Der Inhalt jeweils einer Ampulle wurde mit Wasser auf 1oo ml aufgefüllt und durch Zusatz von 23 mg nicht markiertem Bamethan auf eine Wirkstoffmenge von 25 mg gebracht.

Die untersuchten Bamethan-Tabletten mit 25 mg Bamethan als Wirkstoff wurden entsprechend der Herstellungsvorschrift für Vasculat^{R}-Tabletten im Kleinstansatz von 6o Tabletten hergestellt. Der Radioaktivitätsgehalt der Tabletten betrug 55.33 ± 1.38 µCi pro Tablette.
Die Synthese von ^{3}H-Bamethan sowie die galenische Zubereitung der Ampullen und Tabletten erfolgte im Isotopenlabor der Firma C.H. Boehringer, Ingelheim (Leitung Dr.M. Stiasni).
Die Substanzen wurden uns von der Firma zur Verfügung gestellt.

2.2. Probanden und Untersuchungszeitraum

Die Untersuchung mit ^{3}H-Bamethan wurde an drei unterschiedlichen Probanden-Gruppen mit jeweils fünf Probanden durchgeführt. Die zur Charakterisierung der Probanden notwendigen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.
Die Untersuchungen wurden in der Zeit zwischen April 1975 und Mai 1976 durchgeführt.

2.3. Verabreichung des Wirkstoffes und Probennahme

Die zu untersuchende Substanz wurde bei allen drei Probanden-Gruppen zwischen 7 und 1o Uhr verabreicht. Eine Stunde nach Einnahme bzw. Injektion des Wirkstoffes wurde den Probanden, die alle über Nacht gefastet hatten, erlaubt, ein Standard-Frühstück einzunehmen.
5 Probanden nahmen je eine 25 mg-Bamethan-Tablette (≙ 55 µCi) ein. Bei 5 weiteren Probanden wurde die oben beschriebene

Wirkstofflösung (25 mg ≙ 2oo µCi) oral verabfolgt. Die Injektion der Ampullenlösung (2 mg ≙ 2oo µCi) erfolgte bei den Probanden der dritten Gruppe in eine Cubitalvene innerhalb von 2 Minuten. Die Blutentnahmen erfolgten über Venenverweilkanülen, und zwar bei Gabe der Tablette nach o, 15, 3o, 6o, 12o, 18o, 24o, 36o, 48o Minuten, bei Injektion 5, 1o, 15, 2o, 3o, 45, 6o, 9o, 12o, 15o, 18o, 24o, 3oo, 36o, 42o, 48o Minuten nach Applikation. Die Proben wurden 2o Minuten nach Abnahme mit 3ooo U/min zentrifugiert und das Serum bis zur Aufarbeitung im Kühlschrank bei +4°C aufbewahrt.

Nach Gabe der Tablette wurde der Urin in den Abständen o-3, 3-6, 6-9, 9-12, 12-24 und 24-48 Stunden gesammelt. Die Probanden der anderen beiden Gruppen sammelten ihren Urin in den Intervallen o-2, 2-8, 8-24 Stunden. Von jeder Urinprobe wurden 1oo ml entnommen und bis zur Aufarbeitung eingefroren.

2.4. Analytik

2.4.1. Radioaktivitätsbestimmung in Serum und Urin

o.5 ml Serum wurden in 2o ml Scintillationsflüssigkeit (Instagel^{R}, Fa. Packard), o.2 ml Urin in 1o ml Unisolve^{R} (Fa. Zinsser) aufgenommen. Die Scintillationsmessung erfolgte in einem Scintillationsmeßgerät der Fa. Packard, Modell Tri-Carb 3375.
Die Quenchkorrektur wurde mit Hilfe eines externen Standards durchgeführt. Alle Messungen erfolgten im Doppelansatz, die Ergebnisse wurden gemittelt.

2.4.2. Bestimmung von freiem Bamethan in Serum und Urin

5 ml Serum oder Urin wurden mit 4oo µg nicht markiertem Bamethan und 5 ml o.5 M Na-Borat-Puffer, pH 1o, gemischt und mit 2o ml Essigester im Rührglas auf einem Magnetrührgerät 1o Min. extrahiert. Nach Abpipettieren der Essigesterphase wurde die wäßrige Phase erneut in 2o ml Essigester extrahiert. Aus der vereinigten Essigesterphase (4o ml) wurde das Bamethan in 2 ml o.2 N Essigsäure zurückextrahiert.
1 ml dieser Essigsäurephase wurde in 1o ml Unisolve^{R} zur Scintillationsmessung gebracht.
Aus der restlichen Essigsäurephase wurden zur Bestimmung der Wiederfindungsrate o.2 ml mit 2.8 ml 5 N wäßrigem Ammoniak aufgefüllt und mit o.2 ml 2%igem Na-Perjodat gemischt. Die Oxydation des Bamethan wurde nach exakt 5 Min. durch Zugabe von o.2 ml 1o%igem Na-Bisulfit beendet und der entstandene 4-Hydroxybenzaldehyd im Spektralphotometer bei 33o nm bestimmt.

Als Vergleichswert diente eine Lösung aus 4o µg nicht markiertem Bamethan in 3 ml 5 N wäßrigem Ammoniak, die ebenfalls in der beschriebenen Weise behandelt war. Die Werte für den ^{3}H-Gehalt der Serum- und Urinproben wurden dann anhand dieser individuell ermittelten Wiederfindungsrate korrigiert.

2.4.3. Bestimmung von konjugiertem Bamethan im Urin

Zur Freisetzung des in konjugierter Form im Urin vorliegenden Bamethan wurden die einzelnen Urinproben einer Enzymhydrolyse unterzogen.
Jeweils 1 ml Nativurin wurde mit 4 ml o.2 M Na-Acetat-Puffer gemischt und mit 1 N HCl auf pH 5 gebracht. o.1 ml Enzymlösung aus Arylsulfatase und Glucuronidase (Fa. Boehringer, Mannheim) zur Abspaltung von Bamethan aus Schwefelsäureester und Glucuronid wurden zugesetzt. Die Proben wurden über 24 Stunden im Wasserbad auf einer Temperatur von 37°C gehalten.
Das freigesetzte Bamethan wurde nach der unter 2.4.2. beschriebenen Methode bestimmt.

2.4.4. Identifizierung des extrahierten Bamethan

Die Extrakte mehrerer Serumproben (ohne Zusatz von nicht markiertem Bamethan) wurden vereinigt, der Essigester am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in wenig Methanol aufgenommen und auf eine Dünnschichtplatte (Kieselgel-G, Schichtdicke o.25 mm, Fa. Merck, Darmstadt) aufgetragen. Die Platte wurde mit dem Fließmittelsystem Diisopropyläther : Äthylmethylketon : Ameisensäure im Verhältnis 6o : 2o : 2o entwickelt

und das Bamethan mit dem Folin'schen Phenolreagens nachgewiesen. Die Radioaktivität wurde mit einem DC-Scanner der Fa. Berthold lokalisiert.

Als Vergleichssubstanzen dienten 3-methoxy-Bamethan und p-hydroxy-Mandelsäure.

In gleicher Weise wurden Konjugatfraktion und Bamethan in Nativ-urinen getrennt und identifiziert (Abb. 1).

2.5. Berechnung der pharmakokinetischen Parameter

Die mathematische Analyse der Serumspiegel und der Ausscheidung von unveränderter Substanz und Metaboliten in den Urin nach Verabreichung eines Fremdstoffes in ein biologisches System wird immer durchgeführt, um die für das System spezifischen pharmakokinetischen Eigenschaften näher charakterisieren zu können.

Für ein 1-Kompartment-Modell sind die pharmakokinetischen Parameter leicht zu berechnen.

Manchmal ist es jedoch sinnvoll, für eine adäquate Beschreibung des Konzentrationsverlaufes im Körper, wie in diesem Fall für Bamethan, ein umfassenderes Modell mit einem zentralen und einem zusätzlichen peripheren Kompartment anzuwenden. Die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter für dieses sogenannte offene 2-Kompartment-Modell ist jedoch schwieriger. Sie kann aber durch die Anwendung eines Computersystems erleichtert werden.

Uns stand ein Microcomputersystem (Olivetti P 6o2) zur Verfügung. Die Analyse der Versuchsergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms.

Nach Aufzeichnen der Versuchsergebnisse auf semilogarithmisches

Papier wurden nach Augenmaß zunächst Beginn und Ende der terminalen Phase gewählt. Mit Hilfe der Regressionsrechnung wurden die Konstanten a und b nach folgender Formel berechnet:

$$y = \frac{S_{xy}}{S_x} x - \frac{S_{xy}}{S_x} \bar{x} + \bar{y}$$

Die Güte der Regressionsgeraden wurde anhand des Korrelationskoeffizienten

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_x \cdot S_y}}$$

beurteilt.

Anschließend wurden mit Hilfe interner Verarbeitung aus den Meßergebnissen durch ein Abschälverfahren die Konstanten der α - Phase ermittelt.

Die Kenngrößen für die langsame Phase (B und ß) und die schnelle Anfangsphase (A und α) stellen Hybridkonstanten dar, aus denen die pharmakokinetischen Parameter unseres 2-Kompartment-Modells nach folgenden Formeln berechnet werden konnten:

1. Fläche unter der Kurve

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

2. Totale Clearance

$$Cl_{tot} = \frac{Dosis}{AUC}$$

3. Transferkonstante vom peripheren zum zentralen Kompartment

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

4. Eliminationskonstante

$$k_{el} = \frac{A + B}{AUC}$$

5. Transferkonstante vom zentralen zum peripheren Kompartment

$$k_{12} = \alpha + \beta - (k_{21} + k_{el})$$

6. Verteilungsvolumen des zentralen Kompartments

$$V_1 = \frac{\text{Dosis}}{A + B}$$

7. Verteilungsvolumen während der ß-Phase

$$V_{d,\beta} = \frac{Cl_{tot}}{\beta}$$

3. Ergebnisse

3.1. Serumspiegel

Die Bestimmung der Wiederfindungsrate ergab für die einzelnen Proben Werte zwischen 8o und 1oo%.

Abb. 2 zeigt die Mittelwerte der Serumspiegel von Tritiumaktivität und freiem Bamethan nach oraler und intravenöser Applikation von ^{3}H-Bamethan bei jeweils fünf Probanden.

Nach oraler Gabe einer 25 mg-^{3}H-Bamethan-Tablette steigt der Serumspiegel der Radioaktivität bis 1 Stunde steil an (Tab. 2). Der Serumspiegel unveränderten Bamethans (Tab. 3) fällt zu diesem Zeitpunkt dagegen bereits wieder ab, sein Maximum liegt bei ca. 3o Minuten. Nach Erreichen ihrer Spitzenkonzentration sinken die Serumspiegel sowohl von Tritiumaktivität als auch von Bamethan innerhalb der nächsten 2.5 Stunden auf die Hälfte ihres Maximalwertes ab.

Nach intravenöser Applikation von 2 mg ^{3}H-Bamethan fällt der Serumspiegel der Radioaktivität nach 5 Minuten geringfügig ab und erreicht ein erneutes Maximum nach 3o Minuten. Erst 6.5 Stunden später ist die Konzentration auf die Hälfte gesunken.(Tab. 5)

Der Serumspiegel für Bamethan sinkt nach i.v. Injektion biphasisch ab (Abb. 2 u. 3). Die Konzentration freien Amins nimmt nach Injektion innerhalb von ca. 4o Minuten auf die Hälfte ab (Tab. 6). Für die zu diesem Zeitpunkt beginnende ß-Phase beträgt die Halbwertzeit 2.5 Stunden. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Wert nach oraler Gabe überein.

Die Maximalwerte der Serumspiegel für Bamethan nach oraler Applikation lagen zwischen den Extremwerten 31.8 ng/ml (Proband HR) und 1o4.8 ng/ml (SH) (Tab. 3). Die zum gleichen Zeitpunkt

beobachteten Serumspiegel der Radioaktivität lagen dagegen mit 2580 dpm/ml (HR) bzw. 2143 dpm/ml (SH) dicht beieinander (Tab. 2).

Die für die i.v. Applikation rechnerisch ermittelte Konzentration von freiem Bamethan bei Injektionsende (A + B, Tab. 7) lag zwischen den Werten 20.3 ng/ml (HD) und 11.3 ng/ml (AE).

Die biologische Halbwertzeit für Bamethan, ausgedrückt durch 0.693/ß (Tab. 7), lag für diese Probanden bei 133 min (HD) und 182 min (AE).

3.2. Renale Ausscheidung

Abb. 4 zeigt die kumulative Ausscheidung von Radioaktivität und freiem Amin nach i.v. und p.o. Applikation von ^{3}H-Bamethan. Nach intravenöser Injektion von 2 mg ^{3}H-Bamethan setzte die Ausscheidung der Radioaktivität schnell ein. 2 Stunden nach Injektion waren im Mittel bereits 36.4 % der Dosis ausgeschieden (Tab. 8). Nach oraler Gabe von 25 mg Bamethan in wäßriger Lösung erschienen zum gleichen Zeitpunkt erst 29.4% der applizierten Tritiumdosis im Urin (Tab. 9). Der 3-Stundenwert nach Gabe der Bamethan-Tablette mit 46.8% der Dosis ist zwar wegen der unterschiedlichen Zeit nicht direkt vergleichbar (Tab. 10), doch zeigt die Kurve der kumulativen Ausscheidung (Abb. 4) im ersten Abschnitt annähernd die gleiche Steilheit wie nach oraler Gabe der Lösung.

Der weitere Verlauf der Ausscheidung von Radioaktivität bei den drei verschiedenen Applikationsarten zeigte keine signifikanten Unterschiede. Nach 24 Stunden waren im Mittel 85.4% (i.v., Tab. 8), 83.4% (p.o.Lsg., Tab. 9) und 79.8% (p.o.Tabl., Tab. 10) der Dosis ausgeschieden. Eine zusätzliche Sammelperiode von 24-48 Stunden, die bei den Probanden der Tabletten-Gruppe durchgeführt

worden war, brachte mit zusätzlichen o.4% keine wesentliche Steigerung (Tab. 1o), so daß bei weiteren Versuchen auf diese zusätzliche Sammelperiode verzichtet wurde.

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Ausscheidung von unverändertem Bamethan. Die Ausscheidung freien Amins in den Urin lag nach i.v. Injektion zu jedem Zeitpunkt über derjenigen nach p.o. Applikation (Abb. 4) und erreichte nach 24 Stunden im Mittel 39.9% der Dosis (Tab. 8).

Die Ausscheidung von freiem Bamethan nach oraler Gabe war bei beiden Applikationsformen (Tablette vs. Lösung) zwar zwischen 2 und 9 Stunden unterschiedlich (Tab. 9 u. 11), die direkt vergleichbaren 24-Stundenwerte lagen mit 24.9% der Dosis nach Gabe der wäßrigen Lösung und 28.3% nach Tablettengabe nicht mehr statistisch signifikant auseinander.

3.3. Enterale Resorptionsquote und Bioverfügbarkeit

Die abgeschlossene renale Ausscheidung einer Substanz kann angenommen werden, wenn die Kurve der kumulativen Ausscheidung in den Urin sich asymptotisch einer Parallelen zur Zeitachse nähert. Nach intravenöser Applikation einer Substanz kann davon ausgegangen werden, daß sie vollständig in das zentrale Kompartment gelangt. Zu der nach i.v. Applikation ausgeschiedenen Menge darf nun die nach oraler Gabe gemessene Menge in Beziehung gesetzt werden, wenn aus diesem allein die Ausscheidung erfolgt. Die Gesamtmenge der freien Substanz und ihrer Metabolite läßt das Ausmaß von Resorption und Bioverfügbarkeit abschätzen.

Für die vorliegende Untersuchung des Bamethan ergab sich unabhängig von der Applikationsform eine praktisch abgeschlossene Ausscheidung im Urin nach 24 Stunden.

Bei einer mittleren Ausscheidung der Tritiumaktivität von 85.4% der Dosis nach intravenöser Applikation (Tab. 8) und 83.4% bzw. 79.8% nach oraler Gabe (Tab. 9 u. 1o) läßt sich eine nahezu vollständige enterale Resorption für Bamethan aus wäßriger Lösung und Tablettenform annehmen.
Die 24-Stundenwerte der kumulativen renalen Ausscheidung von freiem Bamethan, 39.9% der Dosis nach i.v. Applikation (Tab. 8) und 24.9% (Tab. 9) bzw. 28.3% (Tab. 11) nach oraler Gabe, lassen eine mittlere Bioverfügbarkeit von 62 % für die wäßrige Lösung und 71% für die Tablettenform, im Mittel 67%, errechnen.
Die aus den Flächen unter den Serumspiegelkurven von o-48o min nach i.v. Injektion und Tablettengabe (Abb. 3) errechnete Bioverfügbarkeit lag bei 78%.

3.4. Metabolismus

Als die wesentlichen Metabolite von Bamethan konnten die Konjugate Bamethan-Schwefelsäureester und Bamethan-Glucuronid im Urin nachgewiesen werden.
Abb. 5 zeigt das Schema des möglichen Metabolisierungsablaufes von Bamethan.
Da die Enzymhydrolyse der Urinproben gleichzeitig mit Arylsulfatase und Glucuronidase durchgeführt wurde, konnten keine Ergebnisse über das Verhältnis von Schwefelsäureester zu Glucuronid gewonnen werden.
Nach i.v. Injektion von ^{3}H-Bamethan waren nach 24 Stunden im Mittel 31.9% der Dosis als Konjugat ausgeschieden (Tab. 8).
Nach oraler Gabe der Bamethan-Lösung machte die Konjugatfraktion 4o.1% der Dosis aus (Tab. 9, Abb. 1c).
Die Summe der als freies Bamethan und als Konjugat renal

ausgeschiedenen ^{3}H-Aktivität ergab somit nach intravenöser Applikation ca. 84% der gesamten Radioaktivität im Urin, nach oraler Gabe ca. 78%.

4. Diskussion

Klinische Beobachtungen zeigten schon nach den ersten Untersuchungen von Bamethan, daß kein wesentlicher Unterschied in der Wirkung bezüglich der Applikationsform bestand (DUESBERG 1949, LIEBEN 1951, NETZER 1952).

Mit der enteralen Resorption von Bamethan befassten sich bereits HAJÓS und SZPORNY (1968) in Versuchen an Katzen. Nach i.v. Injektion der extrem hohen Dosis von 5o mg/kg fanden sie Serumspiegel für Bamethan von 35 µg/ml 5 min nach Applikation und 1.5 µg/ml nach 1o min. Darauf folgte ein langsamer Abfall auf o.5 µg/ml nach 4 Stunden. Nach oraler Gabe von Bamethan (5o mg/kg) fanden sie Serumspiegel zwischen 7 µg/ml nach 2 Stunden (1. Meßwert) und 1 µg/ml nach 1o Stunden.

DANNEBERG et al. (1969) versuchten, die enterale Resorption von Bamethan an Hand der renalen Ausscheidung beim Menschen abzuschätzen. Sie verwendeten jedoch nur eine sehr unspezifische colorimetrische Bestimmung für ihre Urinproben. Nach oraler Gabe von 5o mg Bamethan in Tablettenform fanden die Autoren eine durchschnittliche Ausscheidung von 25 % der Dosis freien Bamethans bei nur unwesentlichem Zuwachs der kumulativen Ausscheidung zwischen 12 und 24 Stunden. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den von uns ermittelten 28 %. Das Fehlen der Bezugswerte nach i.v. Injektion machte jedoch eine Kalkulation von enteraler Resorption

und Bioverfügbarkeit nicht möglich.

Die Wirksamkeit einer oral applizierten Substanz setzt voraus, daß sie erstens enteral resorbiert und zweitens in wirksamer Form und ausreichender Menge an ihren Wirkort gelangt. Dies wird bestimmt durch die enterale Resorptionsquote und die Bioverfügbarkeit einer Substanz.

Wie DENGLER (1971) dargelegt hat, muß die enterale Resorption einer Substanz dann angenommen werden, wenn sie das Lumen des Darms verlassen und die Mucosazelle erreicht hat. Dort jedoch kann schon eine metabolische Umsetzung stattfinden. Daher muß die enterale Resorptionsquote so definiert werden, daß man darunter die Summe der freien Substanz und ihrer Metabolite versteht, die in den Systemkreislauf gelangt.

Unter Bioverfügbarkeit dagegen versteht man den für den therapeutischen Effekt ausschlaggebenden Anteil einer Substanz, der den Wirkort in unveränderter Form erreicht.

Zur Bestimmung dieser Kenngrößen haben sich zwei Verfahren bewährt. Wenn die Möglichkeit der intravenösen Gabe einer Substanz gegeben ist, können diese Ergebnisse als Bezugswert (=1oo%) für alle anderen Applikationsformen dienen.

Die erste Möglichkeit ist Messung und Extrapolation der Fläche unter der Serumspiegelkurve vom Zeitpunkt der Applikation bis zu der Zeit unendlich (DOST, 1968).

Wir berechneten die Flächen unter der Serumspiegelkurve von o-48o min nach i.v. und p.o. Gabe. Daraus errechnete sich eine Bioverfügbarkeit von ca. 78% (Abb. 3).

Die zweite Methode ist die Messung der renalen Ausscheidung der Substanz. Denn nach DENGLER (1971) kann die im Urin ausgeschiedene Menge eines Medikaments proportional der Fläche unter der Serumspiegelkurve sein.

Die Anwendung dieser Methode erbrachte in der vorliegenden Untersuchung für die orale Gabe von Bamethan eine enterale Resorptionsquote von nahezu 1oo% und eine nur gering reduzierte Bioverfügbarkeit von ungefähr 67%.
Dieses Ergebnis wird auch durch die bisher aus klinischen Beobachtungen aufgestellte Dosisempfehlung bestätigt.

NETZER (1952) schlug vor, Einzeldosen von 25-5o mg Bamethan im Abstand von 2-3 Stunden zu verabreichen, da die Wirkung (Steigerung der Extremitätendurchblutung) der Einzelgabe nicht über 2 Stunden hinausgehe. Der Unterschied zwischen den Applikationsformen bestehe lediglich darin, daß die Wirkung nach Gabe von Tabletten meist später eintrete als nach intramuskulärer Injektion.
Nach unseren Untersuchungen liegt der maximale Serumspiegel von Bamethan nach oraler Gabe einer Tablette mit 25 mg Wirkstoff bei etwa 6o ng/ml nach ca. 3o Minuten. Dies erklärt den beobachteten verzögerten Wirkungseintritt nach oraler Gabe. Die vorgeschlagenen Applikationsintervalle von 2-3 Stunden ergeben sich als Notwendigkeit aus der von uns gefundenen Halbwertzeit von 2.5 Stunden.
Die Betrachtung der von uns gefundenen Serumspiegel für die vorgeschlagene Dosierung von Bamethan läßt darauf schließen, daß erst Serumspiegel über 3o ng/ml wirksam sind.
Diese Annahme deckt sich mit der Beobachtung von GRANER (195o), der eine Wirkungsdauer nach oraler Gabe von 5o mg Bamethan bis zu 5 Stunden beschrieb. Erneute Gaben brachten gleiche Wirkung ohne Abschwächung .
Unter Berücksichtigung individueller Resorptionsverhältnisse dürften nach unseren Untersuchungen mit 2-3 stündlicher oraler Gabe von 25 mg oder 4-5 stündlicher von 5o mg Bamethan als Standarddosierung wirksame Serumspiegel aufgebaut werden.

STEINBACH (1965), der Einzeldosen bis zu 155 mg Bamethan oral verabreichen mußte, um Auswirkungen auf die Hirndurchblutung im EEG feststellen zu können, fand den Eintritt dieser EEG-Veränderungen 15 min, ihr Ende ca. 45 min nach Medikamentengabe.
Für die schwache Wirkung machte der Autor nun nicht die Substanz, sondern eine reduzierte Resorption bei oraler Applikation verantwortlich.
Da wir bei einer Bioverfügbarkeit von 78% nach oraler Gabe die maximalen Serumspiegel von Bamethan in eben diesem Zeitraum, 15-45 min, fanden, bleibt lediglich eine schwache pharmakodynamische Wirksamkeit auf die Hirndurchblutung zu konstatieren.

HAJÓS und SZPORNY (1968) zeigten in ihren Versuchen an Katzen, daß die Niere ein wichtiges Eliminationsorgan für Bamethan ist. Sie wiesen nach, daß nach beidseitiger Ausschaltung der Nieren der Serumspiegel von Bamethan wesentlich langsamer abnahm.
DANNEBERG et al. (1969) konnten in ihren Untersuchungen über die renale Ausscheidung von Bamethan keine Konjugate von Bamethan nachweisen. Es wurde vermutet, daß ein Teil der Substanz unresorbiert auf enteralem Wege ausgeschieden werde, da Bamethan ausschließlich in freier Form vorgelegen habe.
Uns gelang mittels Isotopentechnik der Nachweis, daß ca. 80% des applizierten Bamethan sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe in metabolisierter Form oder als freies Amin renal ausgeschieden wird.
Die Konjugatfraktion im Urin, bestehend aus Bamethan-Schwefelsäureester und Bamethan-Glucuronid, hat je nach Applikationsart einen Anteil von ca. 32-40%.
Die Bedeutung der renalen Ausscheidung für die Elimination von Bamethan zeigt sich darin, daß die renale Clearance nach i.v. Injektion mit 527 ml/min fast die Hälfte der totalen Clearance von

1129 ml/min ausmacht. Diese Größenordnung ist unabhängig von den vorliegenden Serumspiegeln. Dies zeigt der Wert der renalen Clearance für den Zeitraum bis 2 Stunden, der mit 515 ml/min genauso hoch ist wie zu späteren Zeitpunkten.
Diese Ergebnisse unterscheiden sich erheblich von den Ergebnissen bei hydrophileren Sympathomimetika, wie beispielsweise für Synephrin (HENGSTMANN und AULEPP, 1978). Dieses Molekül unterscheidet sich nur durch die Substitution einer Methylgruppe (statt der n-Butylgruppe) am Stickstoff von Bamethan. Die totale Clearance lag für Synephrin aber mit 493 ml/min um mehr als das Zehnfache über der renalen Clearance mit nur 37 ml/min.
Gleiches wurde für Etilefrin (HENGSTMANN et al., 1975) und Orciprenalin (DENGLER und HENGSTMANN, 1976) gesehen.

Nach oraler Gabe von Bamethan erreicht der Serumspiegel für Metabolite, ausgedrückt durch den Serumspiegel der Radioaktivität, sein Maximum mit einer zeitlichen Verzögerung gegenüber dem des freien Amins. Die Tatsache, daß nach oraler Gabe ein höherer Anteil an Metaboliten ausgeschieden wird als nach i.v. Injektion, läßt darauf schließen, daß zumindest ein Teil der Konjugation bereits vor der Aufnahme der Substanz in das zentrale Kompartment stattfindet und für einen First-Pass-Effekt verantwortlich ist. HENGSTMANN (1976) konnte für eine Reihe anderer sympathomimetischer Amine durch Vergleich des Metabolismus bei gesunden Probanden und Patienten mit porto-cavalem Shunt nachweisen, daß nicht die Leber, sondern die Darmwand den First-Pass-Effekt für diese Gruppe von Sympathomimetika verursacht, zu denen auch Bamethan gehört.
Nun tritt die zeitliche Verzögerung des Metabolitmaximums im Serum nicht nur nach oraler Gabe von Bamethan auf, sondern auch nach i.v. Applikation erreicht der Serumspiegel für Metabolite sein

Maximum erst 3o min nach der Injektion.
Es ist zu vermuten, daß hier für Bamethan ein ähnliches Phänomen gastraler Sekretion und enteraler Reabsorption vorliegt, wie es STOECKEL, HENGSTMANN und SCHÜTTLER (1979) für Fentanyl nachweisen konnten.
Eine Anwendung dieser Befunde auf das pharmakokinetische Modell von Bamethan ergibt die Theorie, daß Bamethan nach Injektion zumindest teilweise in den Gastrointestinaltrakt sezerniert wird. Der Wiederanstieg der ^{3}H-Aktivität tritt durch konjugiertes Bamethan ein, das durch die Darmwand reabsorbiert wurde. Dies würde das gegen die 3o.Minute beobachtete zweite Maximum der ^{3}H-Aktivität im Serum erklären.

Der Vergleich der pharmakokinetischen Daten des Bamethan mit denen anderer von HENGSTMANN (1976) untersuchter sympathomimetischer Amine zeigt Übereinstimmung in enteraler Resorptionsquote, während die Bioverfügbarkeit (für alle Substanzen berechnet aus renaler Ausscheidung) für Bamethan weitaus am höchsten ist.

	Enterale Resorption %	Bioverfügbarkeit %	$V_{d,\beta}$ l
Bamethan	1oo	67	26o
Octopamin	1oo	25	-
Synephrin	1oo	22	54o
Tyramin	1oo	13	236

Die Tabelle dieser in p-Stellung hydroxylierten Symathomimetika ist nach abnehmender Lipophilie der Wirkstoffe geordnet. Es zeigt sich, daß die Bioverfügbarkeit weitgehend mit der Lipophilie der Substanz abfällt.

5. Zusammenfassung

Bisher lagen noch keine Publikationen über Bioverfügbarkeit und Metabolismus von Bamethan beim Menschen vor. In eigenen Untersuchungen wurden daher Pharmakokinetik und Metabolismus von tritiummarkiertem Bamethan untersucht.

Nach i.v. Injektion bei 5 Probanden wurden ca. 85% der Tritiumaktivität im Urin wiedergefunden. Ca. 4o% der Dosis lagen als freies Amin vor.

Nach oraler Gabe von Bamethan bei 1o Probanden war die Ausscheidung der Radioaktivität etwa gleich hoch wie nach Injektion.

Daraus läßt sich eine fast vollständige enterale Resorption ableiten.

Aus den Serumwerten für freies Amin nach intravenöser und oraler Gabe errechnet sich eine Bioverfügbarkeit von ca. 78%. Es konnte somit ein deutlicher First-Pass-Effekt beobachtet werden.

Die biologische Halbwertzeit von Bamethan beträgt etwa 2.5 Stunden.

Die Substanz wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, das Maximum der Serumspiegel von freiem Amin lag bei ca. 3o Minuten.

Als wesentliche Metabolite des Bamethan wurden die Konjugate Bamethan-Schwefelsäureester und Bamethan-Glucuronid wahrscheinlich gemacht.

Abbildung 1: Dünnschichtchromatogramme von Nativurin und Serumextrakten nach oraler Gabe von ^{3}H-Bamethan (Laufmittelgemisch: Äthylmethylketon : Ameisensäure : Diisopropyläther im Verhältnis 2o : 2o : 6o)

A : Urin der Sammelperiode o - 2 Std.

B : " " " 2 - 8 Std.

C : " " " 8 - 24 Std.

D : Serumextrakt

1 = Bamethan

2 = Konjugate von Bamethan

3 = 3-Methoxy-Bamethan

4 = p-Hydroxy-Mandelsäure

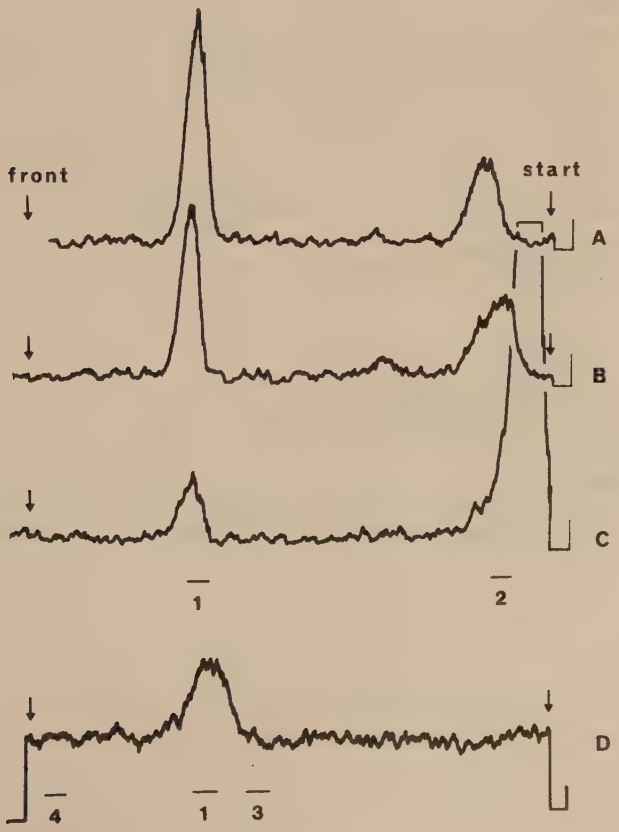


Abbildung 2: Tritiumaktivität (oberer Teil) und freies ^{3}H-Bamethan (unterer Teil) nach oraler(-○- -●-) und intravenöser (-△- -▲-) Applikation von ^{3}H-Bamethan bei jeweils 5 Probanden
(orale Dosis: 25 mg≙55 µCi, Tablettenform , i. v. Dosis: 2 mg≙2oo µCi)

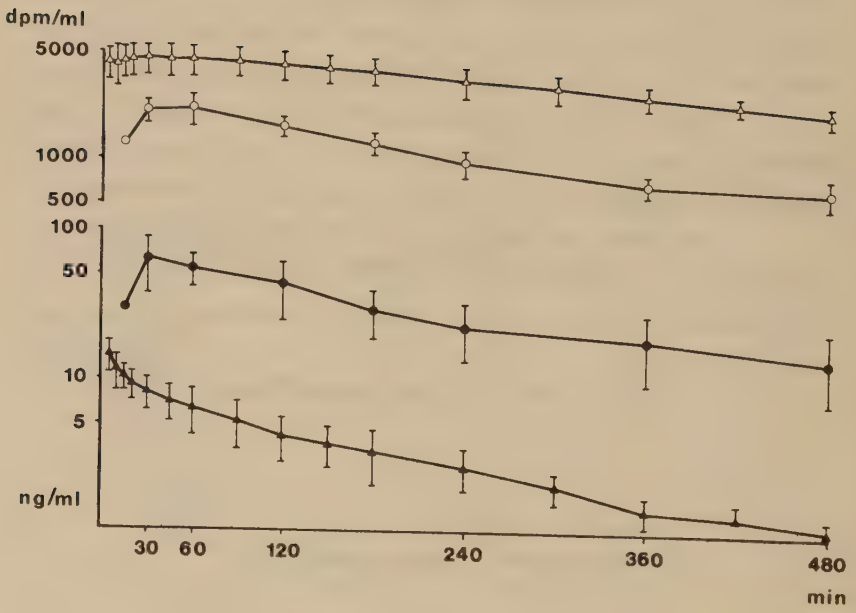


Abbildung 3: Dosiskorrigierte Serumspiegel von ^{3}H-Bamethan nach oraler Gabe einer Tablette mit 25 mg ^{3}H-Bamethan (●—) und i.v. Injektion von 2 mg ^{3}H-Bamethan (▲—) bei jeweils 5 Probanden (Ordinate: $ng \cdot ml^{-1} \cdot mg^{-1}$)

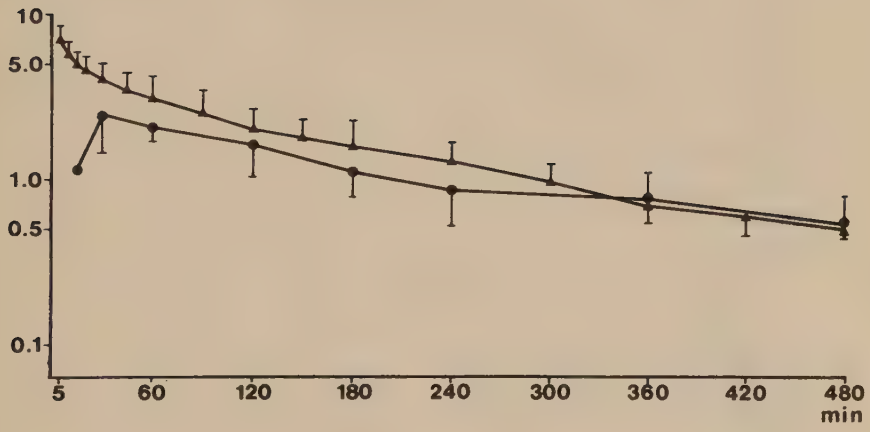


Abbildung 4: Kumulative renale Ausscheidung von ^{3}H-Aktivität (A) und freiem Bamethan (B) nach i.v. Injektion (-△-▲-), oraler Gabe einer Tablette (-○-●-) und einer wäßrigen Lösung (-□-■-) von ^{3}H-Bamethan bei jeweils 5 Probanden

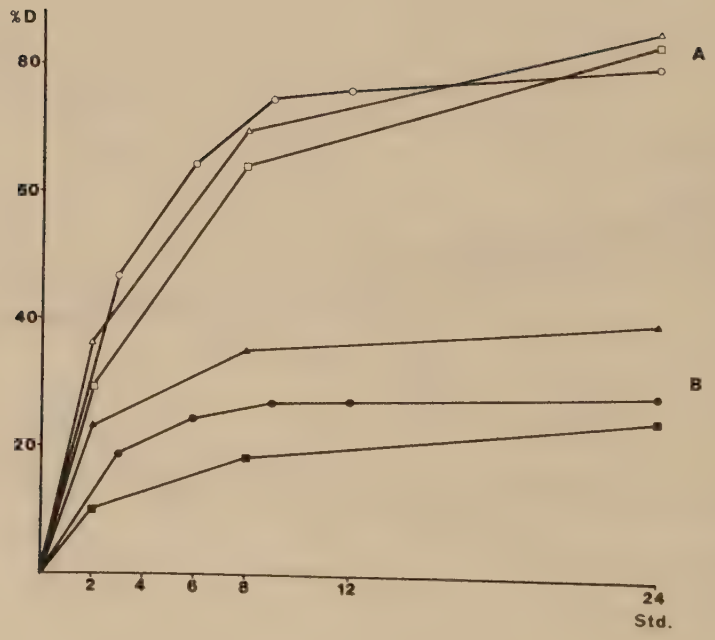


Abbildung 5: Schema des möglichen Metabolisierungsweges von Bamethan beim Menschen (Glu = Glucuronsäure)

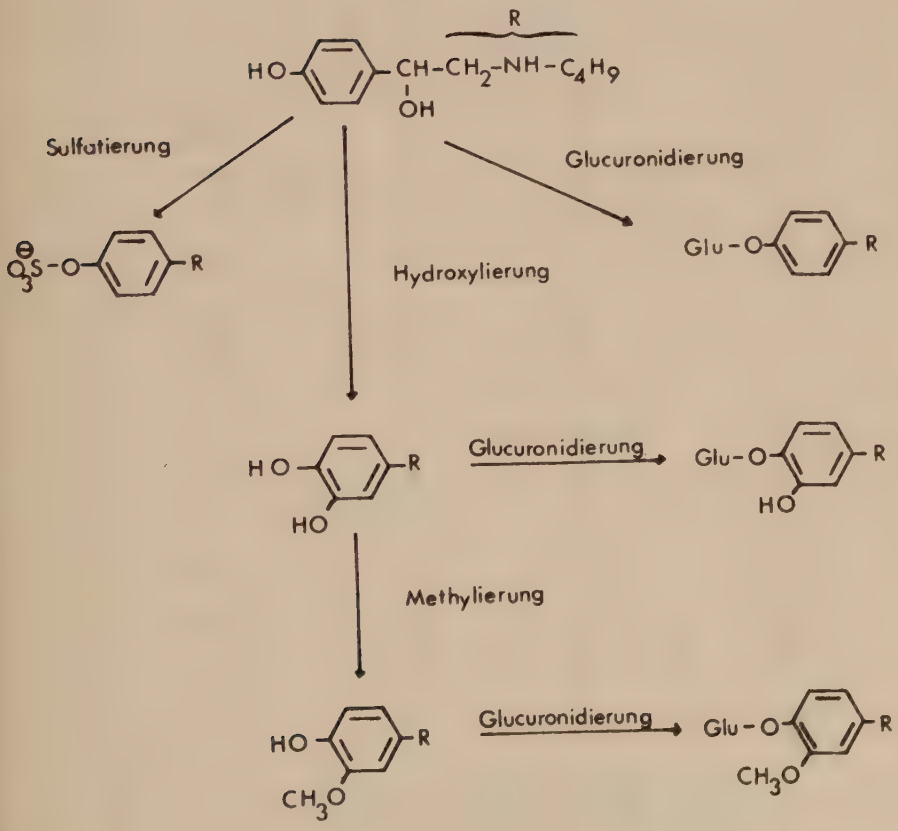


Tabelle 1: Daten der an der Untersuchung beteiligten Probanden

Proband	Körpergewicht kg	Alter Jahre	Geschlecht
I. JH	93	34	männl.
BS	67	24	männl.
AE	85	23	männl.
HD	58	22	weibl.
RH	52	33	weibl.
II. KU	64	64	männl.
TO	48	38	weibl.
JH	93	34	männl.
BS	67	24	männl.
PR	65	37	männl.
III. SB	58	26	weibl.
RD	6o	23	männl.
HR	58	21	weibl.
SH	71	27	männl.
RH	52	32	weibl.

Gruppe I: 2 mg ≙ 2oo µCi ^{3}H-Bamethan i.v.
II:25 mg ≙ 2oo µCi ^{3}H-Bamethan in wäßr. Lsg. p.o.
III:25 mg ≙ 55 µCi ^{3}H-Bamethan-Tablette p.o.

Tabelle 2 : Radioaktivität im Serum nach oraler Gabe einer 25 mg-Tablette ^{3}H-Bamethan (dpm/ml)

Min. n. Appl.	SB	RD	HR	SH	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
15	--	--	1172	--	1254	1213	--
3o	2o39	1523	258o	2143	1979	2o52	378
6o	1963	1826	2836	1747	2312	2136	446
12o	175o	14oo	1541	14o4	1919	16o2	227
18o	1434	11o7	1173	957	1479	123o	221
24o	937	658	11o7	857	1o49	921	176
36o	596	575	658	--	789	654	96
48o	454	567	55o	837	55o	591	144

Tabelle 3 : Freies Bamethan im Serum nach oraler Gabe einer 25 mg-Tablette ^{3}H-Bamethan
(ng/ml)

Min. n. Appl.	SB	RD	HR	SH	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
15	--	--	21.1	--	37.4	29.2	--
3o	65.5	59.7	31.8	1o4.8	5o.4	62.4	26.9
6o	53.6	68.7	42.o	53.2	47.8	53.o	9.9
12o	55.9	51.2	19.3	--	47.5	43.4	16.4
18o	37.o	27.7	13.3	--	35.2	28.3	1o.7
24o	28.6	26.7	9.5	14.o	31.2	22.o	9.6
36o	27.8	23.5	6.o	15.o	23.8	19.2	8.7
48o	19.8	18.2	5.1	7.9	16.8	13.5	6.6

Tabelle 4 : Pharmakokinetische Parameter für Bamethan nach oraler Gabe einer 25 mg-Tablette ^{3}H-Bamethan

	SB	RD	HR	SH	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	Dim.
k_a	4.5	7.4	7.1	--	7.o	6.5	1.3	min^{-1}
ß	o.oo11	o.oo12	o.oo18	o.oo1o	o.ooo9	o.oo12	o.ooo1	min^{-1}
AUC_{o}^{48o}	17o49	15931	6759	131o4	1648o	13664	1842	$ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$
AUC/mg_{o}^{48o}	682	637	27o	534	619	547	74	$ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$

Tabelle 5 : Radioaktivität im Serum nach i.v. Injektion von 2 mg ^{3}H- Bamethan(dpm/ml)

Min. n. Appl.	JH	BS	AE	HD	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
5	43o6	3671	3332	5937	3864	4222	1021
1o	3316	3927	3215	6133	416o	415o	1178
15	3479	3953	3697	6148	4328	4321	1o69
2o	3573	4337	364o	6163	4315	44o6	1o46
3o	3556	4o93	3776	6o36	5o51	45o2	1o3o
45	34o2	3991	3673	6152	4923	4428	1121
6o	3389	4o34	3761	5953	53o1	4488	1o89
9o	3181	4oo9	46oo	5518	5269	4315	1o3o
12o	2929	393o	3535	5353	4891	4128	988
15o	2919	3939	32o6	4817	4713	3919	858
18o	2685	3668	3179	4669	4456	3731	837
24o	2273	3249	2577	3947	3951	3199	77o
3oo	199o	3169	264o	3191	3394	2877	568
36o	1744	2655	23oo	2656	28o9	2433	428
42o	--	2312	1937	2168	259o	2252	273
48o	--	1966	1593	1933	223o	1931	261

Tabelle 6 : Freies Bamethan im Serum nach i.v. Injektion von 2 mg ^{3}H-Bamethan (ng/ml)

Min. n. Appl.	JH	BS	AE	HD	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
5	17.75	12.41	9.89	16.32	13.48	13.97	3.12
1o	11.27	1o.33	8.o6	14.o7	13.41	11.42	2.42
15	9.22	9.34	7.67	11.96	11.69	9.97	1.81
2o	8.34	9.37	6.51	1o.63	11.22	9.19	1.87
3o	6.57	7.51	5.83	9.21	1o.51	7.92	1.91
45	5.22	7.33	4.66	7.92	9.34	6.89	1.93
6o	4.35	6.17	4.16	7.42	9.31	6.28	2.16
9o	3.37	4.85	3.67	5.9o	8.oo	5.15	1.87
12o	2.54	4.o5	3.o8	5.o1	5.94	4.12	1.38
15o	2.7o	4.19	2.5o	3.88	5.25	3.7o	1.13
18o	2.21	--	2.47	3.46	5.18	3.33	1.34
24o	1.67	2.95	2.19	2.42	3.82	2.61	o.81
3oo	1.43	2.26	1.71	1.88	2.6o	1.97	o.46
36o	1.o8	--	1.23	1.4o	1.76	1.36	o.29
42o	--	1.41	o.99	1.oo	1.58	1.24	o.29
48o	--	1.o5	o.86	o.9o	1.25	1.o1	o.17

Tabelle 7 : Pharmakokinetische Parameter für Bamethan nach i.v. Injektion von 2 mg ^{3}H- Bamethan bei 5 Probanden

	JH	BS	AE	HD	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	Dim.
A	13.4	5.8	6.2	11.o	3.5	8.o	4.1	$ng \cdot ml^{-1}$
B	5.o	7.9	5.1	9.3	11.7	7.8	2.9	$ng \cdot ml^{-1}$
α	o.o565	o.o573	o.o528	o.o7o8	o.o7o7	o.o616	o.oo85	min^{-1}
β	o.oo43	o.oo42	o.oo38	o.oo52	o.oo48	o.oo45	o.ooo5	min^{-1}
AUC_o^∞	1394	1989	1457	1949	2467	1851	439	$ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$
AUC/mg	697	995	729	974	1234	926	22o	$ng \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}$
$Cl_{ren_o}^\infty$	761	425	666	321	46o	527	181	$ml \cdot min^{-1}$
$Cl_{ren_o}^2$	671	42o	692	336	457	515	158	$ml \cdot min^{-1}$
Cl_{tot}	1434	1oo5	1372	1o25	81o	1129	265	$ml \cdot min^{-1}$
k_{12}	o.o292	o.o199	o.o229	o.o3o3	o.o138	o.o232	o.oo68	min^{-1}
k_{21}	o.o184	o.o347	o.o259	o.o353	o.o555	o.o34o	o.o139	min^{-1}
k_{el}	o.o132	o.oo69	o.oo78	o.o1o4	o.oo62	o.oo89	o.oo29	min^{-1}
V_1	1o8.4	145.6	177.o	98.7	131.8	132.3	31.1	l
$V_{d,\beta}$	332.8	24o.4	359.9	198.o	167.7	259.8	83.7	l

Tabelle 8 : Kumulative renale Ausscheidung von Radioaktivität (a), freiem Bamethan (b) und Bamethan-Konjugaten (c) nach i.v. Injektion von 2 mg ^{3}H-Bamethan (% der Dosis)

Stunden	JH	BS	AE	HD	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
a)							
o - 2	43.o	32.8	36.4	34.1	35.9	36.4	3.9
2 - 8	67.5	63.6	75.4	66.9	75.2	69.7	5.3
8 - 24	9o.o	78.2	93.o	78.o	88.o	85.4	6.9
b)							
o - 2	27.o	21.5	22.5	16.5	28.3	23.1	4.7
2 - 8	36.o	32.5	36.5	25.5	45.7	35.2	7.3
8 - 24	43.5	37.o	41.o	28.5	49.7	39.9	7.8
c)							
o - 2	14.3	8.9	12.6	14.o	7.4	11.4	3.1
2 - 8	23.1	21.6	31.4	27.7	24.8	25.7	3.9
8 - 24	31.8	27.o	38.4	32.1	3o.5	31.9	4.1

Tabelle 9: Kumulative renale Ausscheidung von Radioaktivität (a), freiem Bamethan (b) und Bamethan-Konjugaten (c) nach oraler Gabe von 25 mg ^{3}H-Bamethan in wäßriger Lösung (% der Dosis)

Stunden	KU	TO	JH	BS	PR	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
a)							
o - 2	22.9	27.4	28.6	37.8	3o.7	29.4	5.4
2 - 8	68.o	61.4	46.6	73.5	7o.5	64.o	1o.7
8 - 24	86.o	78.o	84.5	83.o	85.9	83.4	3.2
b)							
o - 2	6.4	14.o	9.2	12.7	8.8	1o.2	3.o
2 - 8	14.4	26.8	14.2	21.o	17.o	18.6	5.3
8 - 24	26.5	34.o	19.6	23.9	2o.9	24.9	5.2
c)							
o - 2	11.3	13.4	1o.o	19.2	16.6	14.1	3.7
2 - 8	24.6	3o.o	18.7	4o.8	38.2	32.4	8.6
8 - 24	45.o	37.3	27.8	45.6	45.o	4o.1	7.7

Tabelle 1o: Kumulative renale Ausscheidung von Radioaktivität (% der Dosis) nach oraler Gabe einer 25 mg-Tablette ^{3}H-Bamethan(≙ 55 µCi)

Stunden	SB	RD	HR	SH	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
o - 3	44.9	49.6	35.3	51.7	52.7	46.8	3.2
3 - 6	63.2	67.1	53.1	68.o	69.8	64.2	3.o
6 - 9	71.3	72.9	--	76.3	77.8	74.6	1.5
9 - 12	74.9	77.3	66.5	8o.1	81.2	76.o	2.6
12 - 24	78.7	--	7o.6	84.9	84.7	79.8	3.4
24 - 48	79.9	78.3	71.5	86.o	85.5	8o.2	2.7

Tabelle 11: Kumulative renale Ausscheidung von Bamethan (% der Dosis) nach oraler Gabe einer 25 mg-Tablette ^{3}H-Bamethan

Stunden	SB	RD	HR	SH	RH	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
o - 3	14.6	23.2	11.o	24.o	2o.9	18.7	5.7
3 - 6	2o.2	29.3	15.7	29.8	26.2	24.2	6.1
6 - 9	22.7	31.2	18.o	33.7	28.1	26.9	6.4
9 -12	23.7	32.3	18.8	35.2	28.8	27.8	6.6
12-24	24.3	--	19.3	36.2	29.3	28.3	6.6
24-48	24.4	--	19.4	36.4	29.4	28.4	6.7

Literaturverzeichnis

DANNEBERG, P.B., HAHN, R., HAASE, E. : Die Ausscheidung von oral appliziertem d,l-1-(4-Hydroxy-phenyl)-1-hydroxy-2-n-butylamino-äthan-sulfat im Harn beim Menschen
Arzneimittel-Forsch. 19, 641-643, 1969

DENGLER, H.J. : Methodische Probleme der klinisch-pharmakologischen Forschung
Arzneimittel-Forsch. 21, 1484-1487, 1971

DENGLER, H.J., HENGSTMANN, J.H. : Metabolism and Pharmacokinetics of Orciprenaline in Various Animal Species and Man
Arch. intern. Pharmacodyn. Thér. 223, 71-87, 1976

DOST, F.H. : Grundlagen der Pharmakokinetik
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968

DUESBERG, R. : Vasodilatierend und depressorisch wirksame Adrenalinkörper
Dtsch. Med. Wschr. 74, 529-531, 1949

FÖRSTER, W., KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. : Über adrenolytische Wirkungen von d,l,1-(4-oxy-phenyl)-1-oxy-2-n-butylamino-aethan
Arch. Exp. Path. Pharmak. 21o, 23-3o, 195o

GRANER, W. : Die Unterscheidung verschiedener Formen der arteriellen Hypertonie durch Vasculat[R]
Dtsch. Med. Wschr. 75, 315-316, 1950

HAJÓS, G. T., SZPORNY, L. : Investigation of the Elimination of Bamethanesulphate in the Cat
Arzneimittel-Forsch. 18, 1212-1214, 1968

HENGSTMANN, J. H. : Metabolic Pattern and Pharmacokinetic Properties of Phenolic Sympathomimetic Amines
Arzneimittel-Forsch. 26, 1251-1252, 1976

HENGSTMANN, J. H., AULEPP, H. : Pharmakokinetik und Metabolismus von ^{3}H-Synephrin
Arzneimittel-Forsch. 28, 2326-2331, 1978

HENGSTMANN, J. H., WEYAND, U., DENGLER, H. J. :
The Physiological Disposition of Etilefrine in Man
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 179-187, 1975

LIEBEN, A. : Über die Brauchbarkeit des Butylsympatols zur Unterscheidung verschiedener Hochdrucktypen
Med. Klin. 46, 773-774, 1951

NETZER, C. O. : Die Wirkung von Vasculat[R] auf die Extremitätendurchblutung
Klin. Wischr. 30, 408-411, 1952

STEINBACH, M. : Über die Auswirkungen oraler Behandlung mit vasoaktiven Präparaten auf das EEG
Med. Klin. 60, 1701-1704, 1965

STOECKEL, H., HENGSTMANN, J.H., SCHÜTTLER, J. :
Pharmacokinetic Characteristics of Fentanyl as a Possible Explanation for Reappearance of Respiratory Depression
in Vorbereitung

UNNA, K. : Pharmakologische Untersuchungen über neue Sympatolabkömmlinge
Arch. Exp. Path. Pharmak. 213, 207-234, 1951

Lebenslauf

11. 11. 1951	geboren in Wiesbaden
1958 - 1963	Volksschule in Vallendar, Kreis Koblenz
1963 - 1971	Staatliches Görresgymnasium in Koblenz, altsprachlicher Zweig
	24. 5. 1971 Reifeprüfung
1971 - 1978	Medizinstudium in Bonn
	25. 9. 1972 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	2. 4. 1974 Ärztliche Vorprüfung
	23. 5. 1978 Ärztliche Prüfung in Bonn
23. 6. 1978	Approbation als Arzt
seit 1975	Studium der Zahnmedizin in Bonn